Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. H. G. Mertens

E N Z Y M E I M L I Q U O R

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gerlinde Rheindorf

aus Würzburg

Würzburg, den 9.12.1981

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543526_0019

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. H. G. Mertens

E N Z Y M E I M L I Q U O R

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gerlinde Rheindorf

aus Würzburg

Würzburg, den 9.12.1981

Referent: Prof. D. H.-G. Mertens

Korreferent: Dr. D. Dommasch

Dekan: Prof. Dr. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

E N Z Y M E I M L I Q U O R

Inhaltsverzeichnis:

I.	Einleitung	S. 2
II.	Literaturüberblick	S. 4
III.	Thema	S. 4
IV.	Material	S. 5
V.	Methode	S. 6
VI.	Ergebnisse	S. 8
	1. Kontrollgruppe	S. 8
	2. Problemgruppe	S. 8
	Die einzelnen Enzyme	S. 9
	Vergleich zwischen den Enzymen	S. 17
	Verlaufskurven	S. 21
VII.	Diskussion der Ergebnisse	S. 27
	Die einzelnen Enzyme	S. 27
	Vergleich zwischen den Enzymen, Herkunft der Enzyme	S. 38
	A) Normalliquores	S. 38
	B) Pathologische Liquores	S. 40
VIII.	Zusammenfassung	S. 46
IX.	Literaturverzeichnis	S. 47

E N Z Y M E I M L I Q U O R

I. EINLEITUNG:

In der Inneren Medizin hat die Bestimmung von Enzymaktivitäten bei der Diagnose, Prognose und Bewertung verschiedener therapeutischer Verfahren bei zahlreichen internistischen Krankheiten großen Wert bewiesen. Die meisten Enzymuntersuchungen wurden im Serum und in Gewebsproben durchgeführt. Ausführliche Forschungen auf diesem Gebiet zogen auch eine Reihe von vergleichenden Studien über Enzyme in anderen Körperflüssigkeiten nach sich (24). So ist es naheliegend, bei neurologischen Erkrankungen den Liquor cerebrospinalis näher zu betrachten; denn es kann unterstellt werden, daß die Flüssigkeit im Interzellularraum des Nervensystems relativ unbehindert mit dem Liquor cerebrospinalis in Verbindung steht (46), während ein Stoffaustausch mit dem Blutserum durch die Blut-Hirn-Schranke, die zumindest im physiologischen Zustand für Proteine und damit auch für Enzyme undurchlässig ist, kaum möglich ist (46). Es besteht nun die Frage, ob bei der Bestimmung von Enzymaktivitäten im Liquor diagnostische und prognostische Kriterien bei Krankheiten des Zentralen Nervensystems gefunden werden können.

Dabei stößt man jedoch, im Vergleich zur Serumenzymologie, auf einige Schwierigkeiten (51):
1. Im Gegensatz zu Blutentnahmen können Liquorentnahmen, meist durch Lumbalpunktion, im allgemeinen nicht täglich durchgeführt werden. Dadurch muß eine genaue Verlaufsbeobachtung anhand der Liquorbefunde entfallen. Die ge-

wonnenen Meßwerte stellen nur eine Momentaufnahme eines komplexen Vorganges mit sich ständig verändernden Parametern dar.

2. Die Menge an cerebrospinaler Flüssigkeit, die bei einer Punktion entnommen werden kann, ist begrenzt. Szilágyi (61) schreibt zwar von Mengen um 40 ml pro Punktion, in der Regel werden aber nur wenige Milliliter zur Verfügung stehen.

3. Die Enzyme sind im Liquor weniger stabil als im Serum (14, 55).

4. Viele Bestandteile des Liquors, wie das Gesamteiweiß, und auch die einzelnen Eiweißbestandteile wie Albumin und unter anderem auch die Enzyme liegen im Liquor in wesentlich geringerer Konzentration vor als im Serum. Für Albumin wurde ein Serum-Liquor-Quotient von ca. 230 festgestellt. Für die Enzyme schwankt dieser Faktor zwischen 2 für die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und 250 für die Cholinesterase (33).

5. Der Liquor unterliegt im Vergleich zum Serum viel stärkeren Schwankungen im Protein- und Zellgehalt, was die ohnehin in so geringer Konzentration vorliegenden Enzymaktivitäten sicherlich nicht unbeeinflußt läßt.

6. Die Physiologie des Liquors ist noch weitgehend ungeklärt. So bestehen auch noch unterschiedliche Auffassungen über die Herkunft der Liquorenzyme und die Physiologie und Pathophysiologie der Blut-Liquor-Schranke und deren Permeabilität.

7. Ferner besteht die Schwierigkeit, Normalbereiche und Grenzwerte für den Enzymgehalt im Liquor festzulegen, da Liquorpunktionen nur bei entsprechender Indikation oder zumindest bei Verdacht auf eine neurologische Erkrankung durchgeführt werden. Liquorproben von gesunden Personen stehen normalerweise nicht zur Verfügung. So werden in der Literatur auch teilweise recht unterschiedliche Normalbereiche angegeben.

II. LITERATURÜBERBLICK:

Trotzdem beschäftigt man sich seit mehr als zwanzig Jahren mit der Messung von Enzymaktivitäten im Liquor. Es wurden zahlreiche Enzyme untersucht, jedoch größtenteils nicht mit befriedigenden Resultaten. Das größte Interesse galt der LDH, der CPK und dem Lysozym. Auch Isoenzymbestimmungen der genannten Enzyme konnten keine überzeugenden Ergebnisse liefern. Zwar werden von den meisten Autoren signifikante Erhöhungen der Enzymaktivitäten gefunden, jedoch sind diese meist unspezifisch, so daß sie kaum eine diagnostische oder differentialdiagnostische Aussage begründen können. In den meisten vorliegenden Arbeiten wurden nur eines oder nur wenige Enzyme bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems untersucht.

III. THEMA DIESER ARBEIT:

Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, das Verhalten mehrerer Enzyme bei nur einer Krankheitsgruppe zu untersuchen, und zwar bei Meningitiden bakterieller, viraler und tuberkulöser Ätiologie. Die untersuchten Enzyme sind die GOT, GPT, LDH, Gamma-GT, AP, CPK, die Saure Phosphatase (SP), und die PHI. Außerdem soll der Verlauf der Aktivitätsveränderungen der Enzyme während der Erkrankung dargestellt werden, und eventuell Korrelationen von Enzymwerten, Zellzahl, Eiweißgehalt im Liquor und den entsprechenden Enzymwerten im Serum aufgedeckt werden.

IV. MATERIAL:

1. Kontrollgruppe:
Die zur Festlegung von eigenen Normalbereichen herangezogene Kontrollgruppe setzt sich zusammen aus Liquores von 15 Personen, die lumbalpunktiert wurden wegen Bandscheibenerkrankungen und Wirbelsäulensyndromen. Das Alter der Kontrollpersonen betrug 27 bis 66 Jahre ($\bar{x}$ = 42 Jahre). Neun Personen waren weiblichen, sechs männlichen Geschlechts. Bei der Auswahl dieser Kontrolliquores wurde ein nach den Routineuntersuchungen normaler, d.h. nicht pathologischer Liquor vorausgesetzt. Das bedeutet Zellen weniger als 8/3, Gesamteiweiß weniger als 40 mg %, Pandy klar oder höchstens spur, Mastix nicht Grad 5 übersteigend.

2. Problemgruppe:
Im Zeitraum vom 1.3.1979 bis 31.7.1979 wurden in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg fünfzehn Fälle mit Meningitis verschiedener Ätiologie unter diesem Gesichtspunkt beobachtet. Diese wurden anhand der klinischen Befunde in folgende drei Gruppen unterteilt:

a) bakterielle Meningitis: neun Fälle, wobei zweimal Pneumokokken und einmal Staphylokokken nachgewiesen wurden.
b) virale Meningitis: drei Patienten und
c) tuberkulöse Meningitis: drei Patienten.

Drei Patienten mit bakterieller Meningitis verstarben während des Klinikaufenthaltes. Sieben der Patienten waren männlichen, acht weiblichen Geschlechts. Das Alter betrug 20 bis 74 Jahre ($\bar{x}$ = 50,4 Jahre).
Eine Abhängigkeit der Enzymaktivitäten vom Alter des Patienten, das heißt eine Zunahme mit dem Alter, wie sie von Strumién (60) zum Beispiel für die PHI beschrieben, von Delank (12) überhaupt gefordert, und von Lending und Sharpe (55) abgelehnt und von manchen

anderen in Frage gestellt wird, wurde bei diesen Untersuchungen nicht berücksichtigt.

V. METHODE:

Für vergleichende Untersuchungen von Werten im Liquor und Blutserum wurden Seren vom Tag der Liquorentnahme oder vom Tag danach verwendet. Die Liquores wurden sämtlich durch Lumbalpunktion gewonnen, die Seren durch Venenpunktion.
Über die Haltbarkeit der Liquorproben, die Aufbewahrung und Verarbeitung bestehen ebenfalls unterschiedliche Auffassungen. Während Engelhardt und Avenarius (16) eine sofortige Verarbeitung des Liquor nach spätestens einer Stunde und des Serums nach spätestens zwei Stunden nach Entnahme fordern, läßt Feldmann (19) eine Aufbewahrung bei + 4 °C für 24 Stunden zu.
Sharpe und Wilcock (55) finden bei tiefgefrorenem und bei - 20 °C aufbewahrtem Liquor auch nach drei Monaten nur einen Aktivitätsverlust von 5 - 10 %.
Bei H. U. Bergmeyer (4) werden sehr unterschiedliche Haltbarkeitsangaben für Enzyme im Serum gemacht. Eine Tabelle der Firma Boehringer vom April 1978 (44) zeigt, daß bei Aufbewahrung bei + 4 °C für alle hier interessierenden Enzyme nach 3 Tagen ein Aktivitätsverlust von maximal 10 % vorliegt, für die AP, gamma-GT, CPK und SP soll auch noch nach einer Woche keine Aktivität verlorengegangen sein. Einfrieren und Aufbewahren bei - 20 °C sei bei manchen Enzymen (LDH, CPK) nicht möglich, bei anderen ist auch dabei die Haltbarkeit nur begrenzt.
Bei einem in diesem Rahmen entnommenen hochpathologischen Liquor mit allen Enzymaktivitäten stark erhöht wurden diesbezügliche Untersuchungen durchgeführt und gefunden, daß am 6. Tag bei allen Enzymen noch mindestens

95 % der Aktivität vom 1. Tag nach der Punktion bei Aufbewahrung des Liquor bei + 4 °C nachgewiesen werden konnten. Nach 15 Tagen jedoch waren bei allen Enzymen mit Ausnahme der Transaminasen deutliche Aktivitätsverluste zu beobachten, zum Teil auf weniger als 50 % der Ausgangswerte, sowohl bei Aufbewahrung bei + 4 °C als auch bei - 20 °C. Eine Aktivität der AP war dann nicht mehr nachzuweisen.
Unter Berücksichtigung aller dieser Daten schien es angebracht und ausreichend, die Liquores bzw. Seren bei + 4 °C aufzubewahren und spätestens am 2. bis 3. Tag nach Entnahme zu verarbeiten. So wurde im weiteren auch verfahren.
Stark zellhaltige Liquores wurden vor der Verarbeitung für 10 Minuten zentrifugiert. Hämorrhagische Liquores wurden nicht verwendet.
Die Aktivitätsbestimmungen der Enzyme GOT, GPT, LDH, CPK, gamma-GT, AP wurden nach den Monotest-Verfahren der Firma Boehringer Mannheim GmbH nach den gleichen Vorschriften wie bei Serumenzymbestimmungen durchgeführt, die Bestimmung der PHI erfolgte mit den Reagentien der Testomar-PHI Mono 15 × 1 des Behring-Instituts. Wegen Befürchtung von stärkeren Enzymaktivitätsverlusten wurde eine Einengung des Liquors nicht durchgeführt, und eher das Ergebnis "unter der Nachweisgrenze " akzeptiert.
Das Albumin wurde anhand der Antikörperkomplexbindlung mit spezifischem Anti-Humanalbumin-Antiserum im Laser-nephelometer bestimmt.
Die Werte für Gesamteiweiß, Zellzahl, Mastix, Pandy wurden vom Routinelabor übernommen.

VI. ERGEBNISSE:

1. Kontrollgruppe:

In der Kontrollgruppe ergeben sich folgende Werte für die Enzymaktivitäten im Liquor:

GOT:	$\bar{x}$ =	7,7	U/l	s = 2,6	U/l
GPT:	$\bar{x}$ =	1,9	U/l	s = 1,5	U/l
LDH:	$\bar{x}$ =	19,2	U/l	s = 6,7	U/l
CPK:	$\bar{x}$ =	0	U/l		
gamma-GT:	$\bar{x}$ =	3,7	U/l	s = 2,6	U/l
AP:	$\bar{x}$ =	5,1	U/l	s = 4,4	U/l
SP:	$\bar{x}$ =	0	U/l		
PHI:	$\bar{x}$ =	6,8	U/l	s = 3,9	U/l

Bei der Sauren Phosphatase und der Kreatinkinase konnten keine Aktivitäten gemessen werden. Ihre Konzentration im normalen Liquor scheint so gering zu sein, daß sie mit den oben beschriebenen Methoden nicht erfaßt wurden. Diese beiden Enzyme wurden deshalb auch bei den weiteren Untersuchungen nicht sehr stark berücksichtigt.
Die anderen ermittelten Werte werden als Normalwerte für die Enzyme in Liquor betrachtet.
Die Normalwerte für die Enzymaktivitäten im Serum werden als bekannt vorausgesetzt.

2. Problemgruppe:

Für die statistische Auswertung wurden von jedem Patienten zwei Liquores im Abstand von ein bis drei Tagen am Anfang des Krankheitsgeschehens verwendet. Von einem Patienten mit mehreren entzündlichen Schüben wurden drei Liquores einbezogen.

Auf den Abbildungen 1 bis 6 sind die einzelnen Meßwerte nach Gruppen getrennt aufgezeichnet. Dabei bedeuten:

I Normalgruppe
II bakterielle Meningitis
III virale Meningitis
IV tuberkulöse Meningitis

Die waagrechten Striche geben jeweils den durchschnittlichen Wert pro Gruppe an.

Die einzelnen Enzyme:

a) GOT: (Abb. 1)

Bei der bakteriellen Meningitis ist die durchschnittliche Erhöhung der GOT-Aktivität auf 16,3 U/l mit einer Standardabweichung s von 7,9 U/l gegenüber 7,7 U/l mit

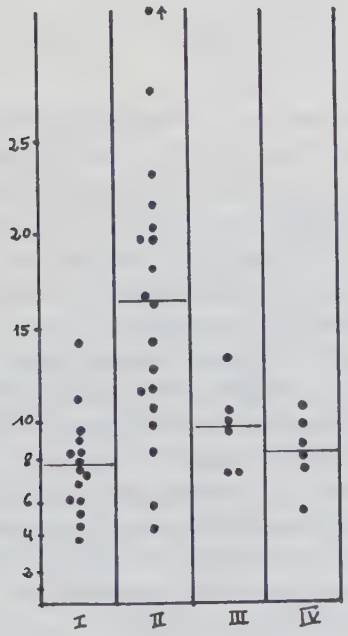


Abb. 1: GOT

s = 2,6 U/l bei der Normalgruppe signifikant mit $\beta = 0,99$. Dies wurde, wie auch bei den folgenden Enzymen, mit dem t-Test für unverbundene Stichproben berechnet.
Die mit $\bar{x} = 9,6$ U/l (s = 2,3 U/l) bei der viralen und mit $\bar{x} = 8,3$ U/l (s = 2,0 U/l) bei der tuberkulösen Meningitis erhöhten Werte sind weitaus weniger und nicht signifikant erhöht.
Die höchsten registrierten Werte betrugen 27,9 U/l bzw. 41,2 U/l in zwei letal endenden Fällen von bakterieller Meningitis. Bei den beiden anderen Formen von Meningitis wurde kein Wert höher als 13 U/l gemessen. In 26 % der Fälle war bei der bakteriellen Meningitis die Liquoraktivität höher als die im korrespondierenden Serum. Bei der viralen Meningitis wurde der Serumwert in 2 von 6, bei der tuberkulösen Meningitis in 1 von 9 Fällen sehr geringfügig überschritten.

b) GPT: (Abb. 2)
Die GPT-Aktivität ist bei der bakteriellen Meningitis mit durchschnittlich 4,4 U/l (s = 2,2 U/l) gegenüber 1,9 U/l (s = 1,5 U/l) bei der Normalgruppe signifikant erhöht ($\beta = 0,99$). Die Durchschnittswerte von 1,4 U/l bei der viralen und 2,3 U/l (s = 2,4 U/l) bei der tuberkulösen Meningitis weichen nur unbedeutend vom Normalwert ab.
Die höchsten gemessenen Werte betrugen 8,6 U/l bzw. 9,3 U/l bei zwei letal endenden bakteriellen Meningitiden. Bei der viralen und tuberkulösen Meningitis wurde keine GPT über 5,8 U/l gemessen.
Die GPT im Serum betrug im Durchschnitt 22,0 U/l.
Die GPT-Aktivität im Liquor überstieg in keinem Fall diejenige des Serums, und war um 16 % der Serumaktivität verteilt. Eine Korrelation zwischen den Liquor- und Serumwerten besteht jedoch nicht (r = - 0,082).

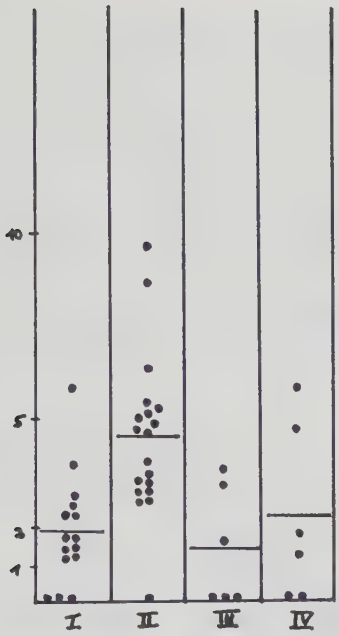


Abb. 2: GPT

c) LDH: (Abb. 3)
Die LDH ist mit $\bar{x}$ = 323 U/l (s = 255 U/l) bei der bakteriellen Meningitis um circa das 17-fache gegenüber der Normalgruppe ($\bar{x}$ = 19,2 U/l; s = 6,7 U/l) erhöht (signifikant mit β = 0,99). Die Verteilung der LDH-Werte in der Normalgruppe ist relativ einheitlich, Werte über 32 U/l kamen hier nicht vor; bei der bakteriellen Meningitis jedoch waren Werte unter 32 U/l äußerst selten (1 Fall). Bei fünf Patienten wurden mehr als 400 U/l gemessen (höchster Wert 828 U/l), zwei davon endeten letal.
Bei der viralen Meningitis ist die LDH mit durchschnittlich 53 U/l (s = 49,6 U/l) bei β = 0,95

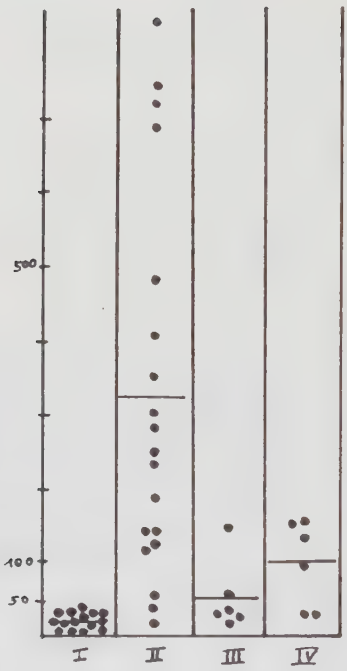


Abb. 3: LDH

signifikant erhöht. Bei der tuberkulösen Meningitis ist die Erhöhung auf im Mittel 102 U/l (s = 58 U/l) bei β = 0,99 signifikant. Bei den beiden letzten Formen wurde kein Wert höher als 157 U/l gemessen. Bei der bakteriellen Meningitis ist der Liquorwert in 31 % der Proben höher als der zugehörige Serumwert, und zwar bis ums 4-fache. Bei der viralen ist er nie, bei der tuberkulösen Meningitis bei 2 von 7 Proben geringfügig höher.

d) CPK:

In der Kontrollgruppe konnte keine CPK-Aktivität nachgewiesen werden. Bei der bakteriellen Meningitis wurde in 32 % der geprüften Liquores überhaupt eine CPK-Aktivität gefunden, mit einem Mittelwert von 20,5 U/l, aufs Gesamtkollektiv bezogen eine Aktivität von 6,5 U/l. Die höchste Aktivität betrug 89 U/l bei einem Patienten mit bakterieller Meningitis zwei Tage vor dessen Tod. Die diesem Liquor entsprechende Serumaktivität war 7 U/l.
Bei der viralen und tuberkulösen Meningitis wurde nur einmal eine CPK von 5 U/l gefunden.

e) gamma-GT: (Abb. 4)

Die gamma-GT-Aktivität im Liquor der bakteriellen

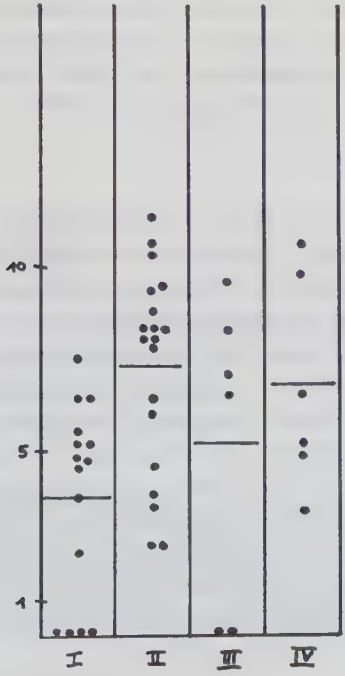


Abb. 4:
gamma-GT

Meningitis war mit $\bar{x}$ = 7,2 U/l (s = 3,3 U/l) auf circa das Doppelte der Normalgruppe ($\bar{x}$ = 3,7 U/l; s = 2,6 U/l) erhöht (signifikant mit β = 0,99). Bei der viralen Meningitis war die Erhöhung auf 5,2 U/l (s = 4,2 U/l) nicht signifikant. Bei der tuberkulösen Meningitis war die Erhöhung auf $\bar{x}$ = 6,7 U/l (s = 2,8 U/l) mit β = 0,95 signifikant. Die Wertebereiche überlappen sich jedoch weitgehend. Extrem hohe Werte wurden nicht gefunden. In einem letal endenden Fall maß man 15,6 U/l. Die durchschnittliche Serum-gamma-GT betrug 40,0 U/l. (Ein Patient mit großtropfiger Leberverfettung und Cholangitis mit gamma-GT-Werten zwischen 77 und 180 U/l wurde nicht berücksichtigt). Der Liquor-Serum-Quotient für die gamma-GT betrug bei der bakteriellen Meningitis um 0,30, bei der viralen 0,16 und bei der tuberkulösen Meningitis 0,27. Bei der bakteriellen Meningitis besteht eine gewisse negative Korrelation zwischen Liquor- und Serumwerten mit einem Korrelationskoeffizienten r = - 0,695.

f) AP: (Abb. 5)

Die AP ist bei allen drei Arten von Meningitis signifikant erhöht (β = 0,99), und zwar vom Normalwert von 5,1 U/l (s = 4,4 U/l) ausgehend auf 18,3 U/l (s = 7,5 U/l) bei der bakteriellen Meningitis, auf 14,5 U/l (s = 8,8 U/l) bei der viralen, und auf 17,5 U/l (s = 6,6 U/l) bei der tuberkulösen Meningitis. Bei fast allen Patienten aus allen drei Gruppen kamen Werte über 20 U/l vor. Die mit Abstand höchste Aktivität mit 80 U/l fand sich bei einem Patienten mit bakterieller Meningitis zwei Tage vor dessen Tod. Die zugehörige Serumaktivität betrug 29 U/l. Bei diesem Patienten erreichten in dieser Liquorprobe auch die CPK und die gamma-GT ihre maximalen Werte.

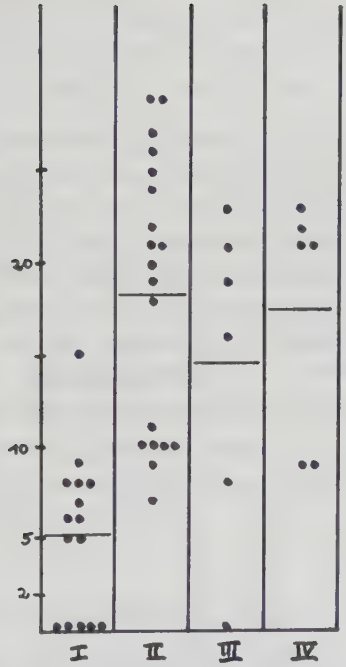


Abb. 5: AP

Unter Auslassung dieses einen Wertes ergab sich ein Liquor-Serum-Quotient für die AP von 0,13 (s = 0,09) für die bakterielle, und je 0,14 für die virale (s = 0,03) und die tuberkulöse (s = 0,06) Meningitis. Eine Korrelation zwischen Serum- und Liquorwerten ist nicht vorhanden (r = - 0,116).

g) SP:

Saure Phosphatase konnte in der Kontrollgruppe nicht nachgewiesen werden. Auch in der Problemgruppe war ihre Aktivität sehr gering und nur in wenigen Liquores eben nachweisbar. Berechnungen wären mit einer

zu großen Ungenauigkeit behaftet. Es soll hier auf sie verzichtet werden.

h) PHI: (Abb. 6)

Für die Untersuchung der PHI stand ein größeres Kollektiv zur Verfügung. Der Normalwert im Liquor wurde aus 64 Liquorproben berechnet und betrug 6,8 U/l mit einer Standardabweichung von s = 3,9 U/l. Die obere Normgrenze soll bei 15 U/l angenommen werden. Die normalen Serumwerte betragen 15 bis 67 U/l. Bei der bakteriellen Meningitis ist die PHI um rund zwei Zehnerpotenzen auf durchschnittlich 541 U/l erhöht. Die Werte variieren jedoch sehr stark

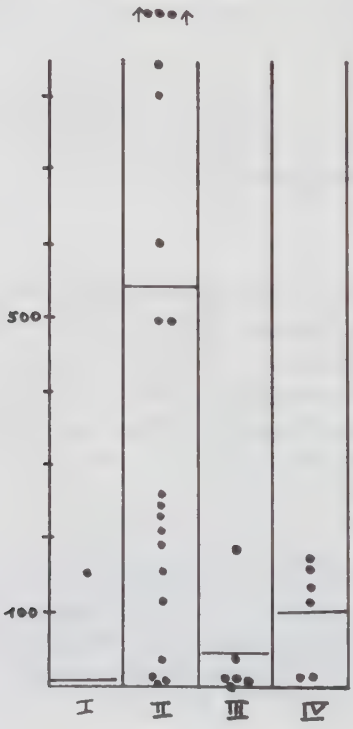


Abb. 6: PHI

zwischen dem Normalbereich und mehreren tausend U/l (höchster gemessener Wert: 8 250 U/l bei Meningokokken-Meningitis, Leukozyten im Liquor 158 720/3). Auch bei der viralen ($\bar{x}$ = 42 U/l) und der tuberkulösen ($\bar{x}$ = 100 U/l) Meningitis ergaben sich signifikante Aktivitätssteigerungen. Bei den beiden letzten Gruppen wurden nie Werte über 180 U/l gefunden. Der Liquor-Serum-Quotient ist bei 59 % der Liquorproben bei der bakteriellen Meningitis größer als 1, das heißt in 59 % liegt im Liquor eine höhere Enzymaktivität vor als im Serum, in diesem Krankengut bis maximal zum Faktor 30.
Bei der viralen Meningitis ist die Liquoraktivität nie, bei der tuberkulösen in 30 % der Fälle, dann aber nur geringfügig höher als die entsprechende Aktivität im Serum.

Vergleich zwischen den einzelnen Enzymen:

a) Der Liquor-Serum-Quotient:
Bei der GOT, LDH und PHI schwankt das Verhältnis zwischen Liquor- und Serumwerten sehr stark. Eine Korrelation konnte nicht festgestellt werden. Bei der GPT, gamma-GT und AP war ein Liquor-Serum-Quotient zu errechnen, es existiert jedoch keine Korrelation zwischen den Liquor- und Serumwerten. Und zwar betrug bei der bakteriellen Meningitis der Liquor-Serum-Quotient für die

GPT	0,16
gamma-GT	0,30
AP	0,13.

Bei der gamma-GT besteht eine gewisse negative Korrelation (r = -0,695), das heißt bei niedrigen

Serumwerten liegen relativ hohe Liquor-gamma-GT-Aktivitäten vor und bei hohen Serum- niedrige Liquorwerte. Die Liquoraktivität war jedoch nie höher als die im Serum. Dieses Phänomen, veranschaulicht in Abb. 7, ist wohl ebenfalls im Sinne einer Unabhängigkeit zu interpretieren.

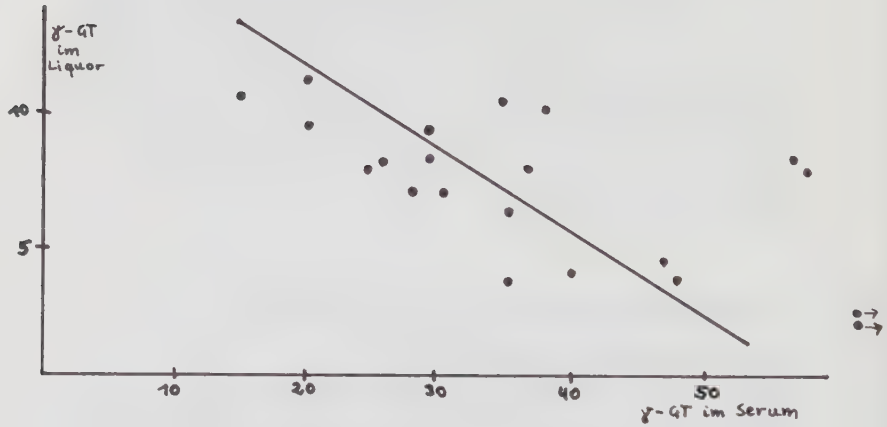


Abb. 7: gamma-GT in Liquor und Serum.

Für das Albumin errechnete sich ein Liquor-Serum-Quotient von

1 : 55 (= 0,018) bei der bakteriellen,
1 : 78 (= 0,013) bei der viralen und
1 : 33 (= 0,030) bei der tbc-Meningitis.

b) Beziehungen zwischen den Enzymen untereinander:
Bei der Normalgruppe und bei der Gruppe der bakteriellen Meningitiden wurden die Korrelationskoeffizienten r zwischen den folgenden Enzymen im Liquor errechnet:

Normalgruppe:

	AP	g-GT	LDH	GPT
GOT	- 0,450	- 0,324	0,500	0,210
GPT	- 0,435	- 0,211	0,309	
LDH	- 0,255	0,095		
g-GT	0,797			

Eindrucksvoll ist die hohe Korrelation zwischen AP und gamma-GT, bemerkenswert auch die zwischen LDH und GOT.

Bakterielle Meningitis:

	PHI	AP	g-GT	LDH	GPT
GOT	- 0,018	0,472	0,335	0,344	0,250
GPT	0,104	0,310	0,248	0,214	
LDH	0,599	0,519	0,294		
g-GT	0,343	0,357			
AP	0,383				

Am deutlichsten ist die Korrelation zwischen der LDH und PHI zu erkennen. Gefolgt von LDH - AP und GOT - AP. Zwischen der gamma-GT und AP besteht nur eine mäßige Abhängigkeit, ebenso auch zwischen den beiden Transaminasen. Bei den übrigen Enzympaaren ist eine geringe Korrelation vorhanden, keine jedoch zwischen der PHI und den Transaminasen.

c) Abhängigkeit der Enzymaktivität von der Liquorzellzahl:
Bei der bakteriellen Meningitis wurden folgende Korrelationskoeffizienten zwischen der Enzymaktivität und der Zellzahl errechnet:

GOT r = 0,476

GPT r = 0,012

LDH r = 0,229

g-GT r = 0,429

AP r = 0,286

PHI r = 0,060

Dabei korrelieren die GOT und die gamma-GT relativ gut mit der Zellzahl, die LDH und die AP weniger und die GPT und PHI nicht.

d) Abhängigkeit der Enzymaktivität vom Liquor-Albumin-Gehalt:
Die Korrelationskoeffizienten zwischen dem Liquor-Albumin und den Enzymaktivitäten im Liquor betragen:

GOT r = 0,437

GPT r = 0,609

LDH r = 0,547

g-GT r = 0,115

AP r = 0,388

PHI r = 0,010

Parallelität zu den Albuminwerten im Liquor zeigen die LDH, GPT und GOT.
Die PHI erweist sich als absolut unabhängig von Zellzahl und Liquoralbumin.

Enzymbeobachtung über längere Zeit anhand einiger Beispiele:

a) Pat. W. L., 52 J., ♂ (Abb. 8)
Staphylokokkenmeningitis.
Verlauf in Stichworten:
8.4.79 Hypertone Kleinhirnblutung.
4,5,79 Ventrikeldrainage wegen Hydrocephalus.
Mitte Mai Komplikation: Meningitis.
22,5,79 Deutlicher Meningismus, hohes Fieber.
Behandlung mit Aerugipen, Gernebcin, Biclin intraventrikulär, Dichlorstapenor intrathekal.
25.5.79 Klinische Besserung.
28.5.79 Erneut kräftiger Meningismus.
1.6. - 3.6.79 Erneute entzündliche Schübe, Patient ist jedoch wach und macht Gehversuche.
8.6.79 Extreme Nackensteifigkeit. Behandlung mit Dichlorstapenor intrathekal.
29.6.79 Verlegung in befriedigendem Zustand.

b) Pat. F. S., 55 J., ♂ (Abb. 9)
Eitrige Meningitis.
Anamnese: Chronisch floride Osteomyelitis des linken Oberschenkels nach Splitterverletzung, verruköse Endokarditis, chronische Hepatitis, Niereninsuffizienz.
26.3.79 Meningitis mit Nackensteifigkeit.
29.3.79 Beidseits eitrige Bronchopneumonie.
Behandlung antibiotisch und tuberkulostatisch, da Verdacht auf tuberkulöse Meningitis.
2.4.79 Op Gastroduodenostomie wegen präpylorischen Ulcus.
3.4.79 Pulmonale Verschlechterung.
8.4.79 Terminales Herz-Kreislaufversagen.

c) Pat. E. S., 61 J., ♀ (Abb. 10)
Eitrige Meningitis.
November 1978 Akustikus-Neurinom-Op.
20.4.79 Erkältung
24.4.79 Meningitis mit Nackensteife, Kopfschmerz, Herpes labialis, Therapie mit Ampicillin und Gentamycin.
Rasche Besserung des klinischen Bildes.

d) Pat. K.M., 68 J., ♂ (Abb. 11)
Pneumokokken-Meningitis.
2.3.79 Meningitis mit Nackensteifigkeit und hohem Fieber.
Zunächst tuberkulostatische, dann antibakterielle Behandlung.
6.3.79 Pneumokokken im Liquor nachgewiesen.
schnelle Verschlechterung, Pneumonie.
11.3.79 Exitus letalis.

Abb. 8: Enzymverlauf des Pat. W. L.

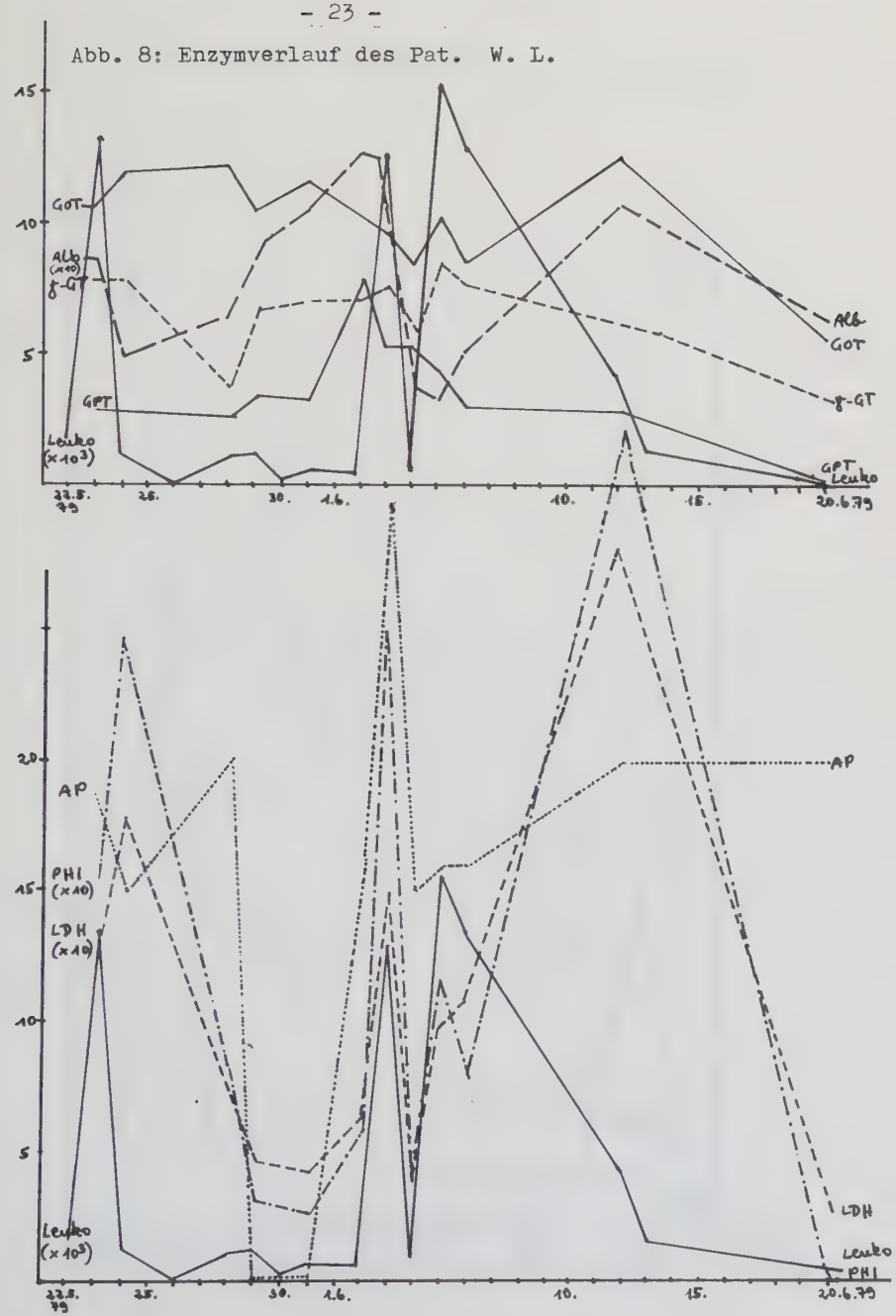


Abb. 9: Enzymverlauf des Pat. F. S.

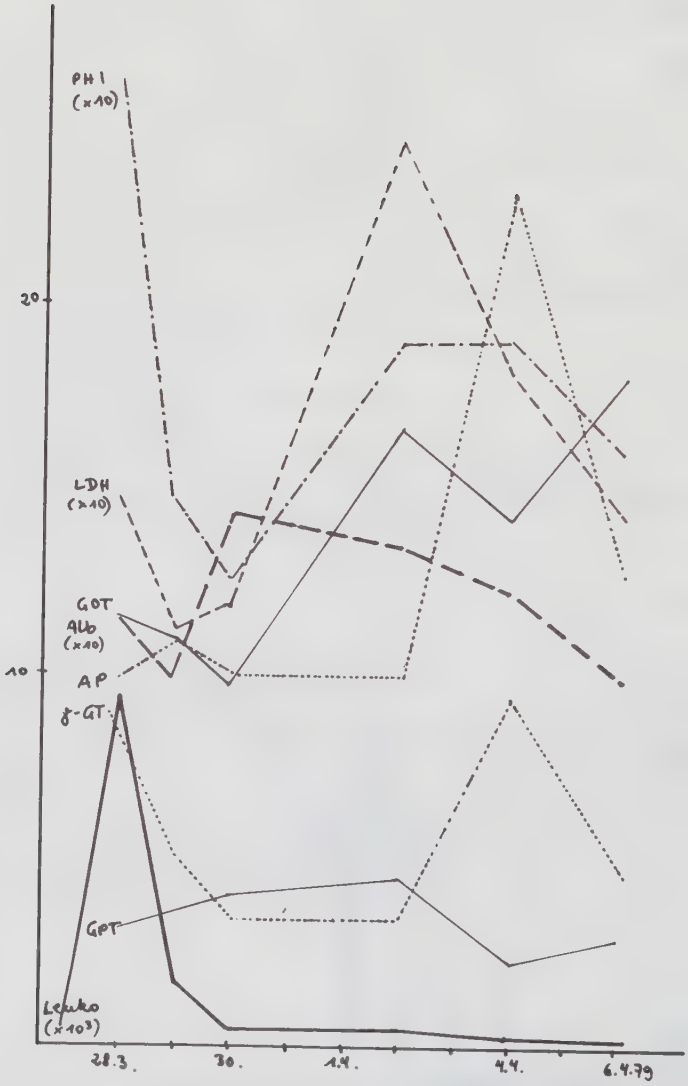


Abb. 10: Enzymverlauf der Pat. E. S.

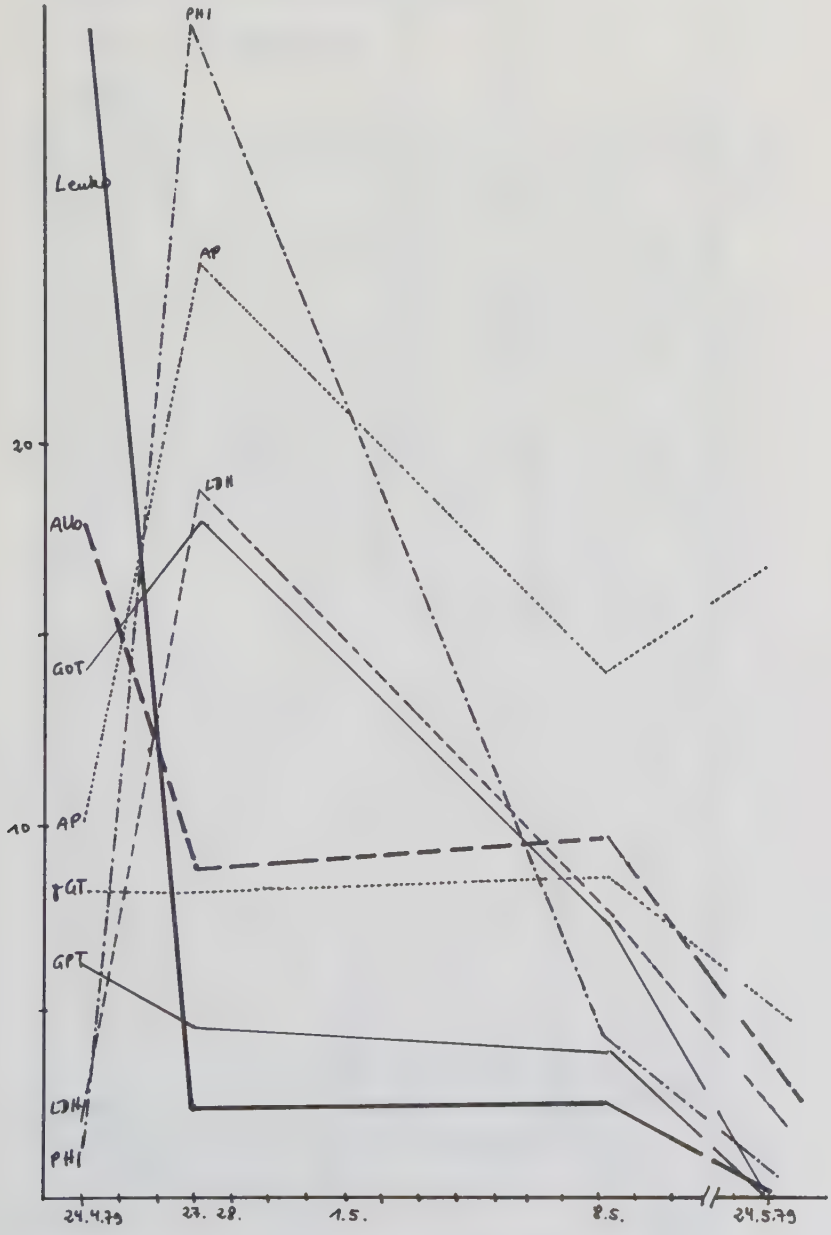
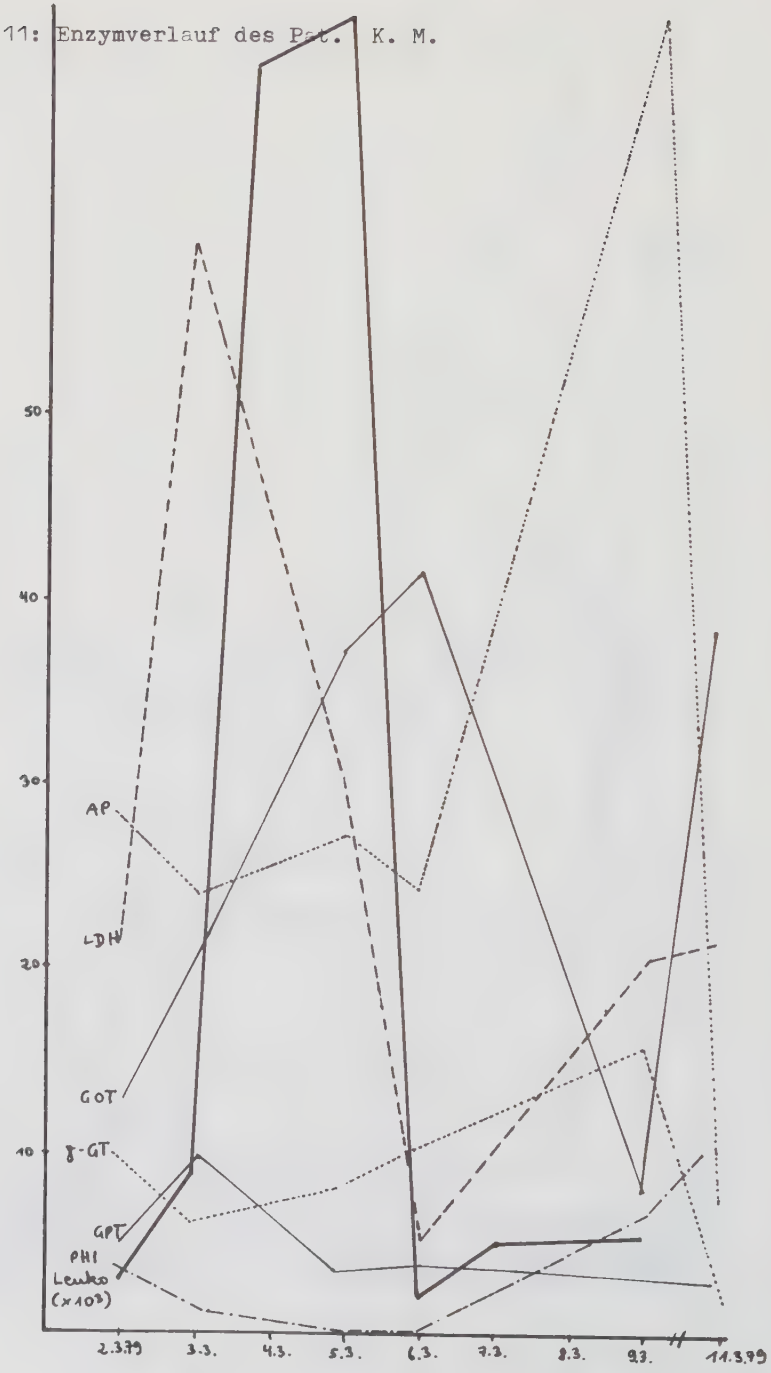


Abb. 11: Enzymverlauf des Pat. K. M.



VII. DISKUSSION DER ERGEBNISSE:

1. Die einzelnen Enzyme:

a) GOT:

Für die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase wird ein Molekulargewicht von 78 000 bis 90 000 angegeben (4). Die GOT ist sowohl in den Mitochondrien als auch im Cytosol der Zelle lokalisiert (57). Im Gewebe des ZNS ist sie reichlich vorhanden und könnte deshalb ein guter Indikator für gewebszerstörende Prozesse sein (57). Wolintz (67) erinnert aber auch an die Möglichkeit, daß die im Liquor in mehr oder weniger großer Zahl vorhandenen Erythrozyten Ursprungsort für die GOT im Liquor sein könnten.
In der zur Verfügung stehenden Literatur wurden folgende Angaben zu den Normalwerten dieses Enzyms im Liquor gemacht:

Barrero (2)	5,37 U/l ∓ 3,14 U/l
	obere Grenze 11,65 U/l
Biriula (5)	4,0 - 8,75 U/l
Documenta Geigy (14)	oberer Grenzwert 13,5 U/l
Hallaq (24)	13,9 U/l ∓ 7,1 U/l
Heitmann (26)	16,0 U/l (10,3 - 24,5)
Kaul (28)	6 - 21 U/l; $\bar{x}$ = 12,6 U/l
Navarro (41)	0 - 11 U/l; $\bar{x}$ = 5 U/l
Pleuert/Heine (47)	0,0 - 10,0 U/l
Ros Die E. (48)	3,07 U/l
Schlag (50)	4,4 - 9,6 U/l
	obere Grenze 14 U/l
Sharpe, Wilcock (55)	obere Grenze 13,3 U/l
Sidorowicz (56)	16,7 U/l ∓ 3,0 U/l

Sitzmann (58)	5,78 U/l ∓ 3,17 U/l
Tomaszewski (62)	3,1 U/l
Vara Thorbeck (64)	6,4 U/l.

Danach liegt der bei den hiesigen Untersuchungen festgestellte Normalbereich von 7,7 U/l ∓ 2,6 U/l durchaus im Bereich der von den anderen Autoren angegebenen Werte. Im Serum liegt die GOT normalerweise in einer Konzentration von 15 bis 18 U/l vor. Daraus läßt sich ein Liquor-Serum-Quotient von circa 0,43 errechnen.
Wie im vorhergehenden Kapitel gezeigt, ist die GOT nur bei Meningitiden bakterieller Ätiologie signifikant erhöht. Bei viralen und tuberkulösen Formen bleibt sie innerhalb der Normgrenzen oder weicht nur geringfügig nach oben ab. Dieses Ergebnis stimmt mit Heitmann (26) überein, der ebenfalls bei bakteriellen Meningitiden einen stärkeren GOT-Anstieg beobachten kann als bei viraler Meningitis. Auch Biriula (5) berichtet von krass erhöhten Werten (17,5 - 20 U/l) für die GOT bei eitrigen Meningitiden, und geringeren, aber sicheren Erhöhungen bei seröser Meningitis (10 - 15 U/l). Löwenthal (35) berichtet von einem Anstieg der GOT bei akuten pathologischen Prozessen mit Untergang von Nervengewebe. Dharker (13) findet erhöhte GOT-Aktivitäten auch bei malignen Tumoren des ZNS. Engelhardt und andere (16) sehen jedoch eine mechanische oder funktionelle Verletzung der Blut-Hirn-Schranke als Voraussetzung einer Enzymaktivitätssteigerung im Liquor. Engelhardt (16) kann auch eine Korrelation von Liquor- und Serumwerten für die GOT als einziges Enzym nachweisen. Hallaq (24) widerlegt eine solche Korrelation. Sie konnte auch bei den hiesigen Untersuchungen für die GOT nicht bestätigt werden. Eine Abhängigkeit von der Zellzahl wird übereinstimmend verneint (26). Hier konnte eine geringe Korrelation

mit der Liquorzellzahl gefunden werden (r = 0,476), wie auch mit dem Liquor-Albumin (r = 0,437). Wurden Liquorwerte über 25 U/l für die GOT gefunden, so endete der Verlauf stets tödlich. Dieser Aktivitätsgipfel bestand bei den drei hier beobachteten Patienten mit eitriger Meningitis regelmäßig am 6. Tag vor dem Tod, wobei ein Zufall aufgrund der kleinen Zahl nicht ausgeschlossen werden kann. Auch Navarro (41, 42) findet stark erhöhte GOT-Aktivitäten unter anderem auch bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS und deutet diese ab einem Wert von 21 U/l als ein progrostisch ungünstiges Zeichen.

b) GPT:

Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase hat ein Molekulargewicht von ungefähr 115 000 (4) und ist ausschließlich im Cytosol der Zelle lokalisiert (57). Während die Aktivität im Serum 17 - 22 U/l beträgt (44), werden für den normalen Liquor folgende Normalbereiche angegeben:

Barrero (2)	1,02 U/l ∓ 1,21 U/l obere Grenze 3,44 U/l
Biriula (5)	1,6 - 5,0 U/l
Braun, Ley, 1966	0,4 U/l
Hallaq (24)	11,5 U/l ∓ 5,2 U/l
Navarro (41)	0,95 U/l obere Grenze 3,3 U/l
Pleuert/Heine (47)	0 - 9 U/l
Schütz/Solcher, 1963	4,1 U/l
Sidorowicz (56)	10,6 U/l ∓ 2,4 U/l
Sitzmann (58)	2,51 U/l ∓ 0,63 U/l
Tomaszewski (62)	3,3 U/l
Verrey 1962/63 (50)	2,2 U/l.

Auch bei der GPT liegt der hier gefundene Mittelwert von 1,9 U/l ∓ 1,5 U/l bei Normalpersonen im Bereich der in der Literatur angegebenen Normgrenzen.
Es läßt sich ein Liquor-Serum-Quotient von ungefähr 0,086 ermitteln.
Nur bei der bakteriellen Meningitis wurden signifikant erhöhte Werte im Liquor gemessen.
Löwenthal (35) führt erhöhte GPT-Werte wie auch bei der GOT auf Zerstörung von Nervengewebe bei akuten pathologischen Prozessen zurück; jedoch findet Schlag (50) beim Schädel-Hirn-Trauma keine wesentlich erhöhten GPT-Werte im Liquor. Biriula (5) berichtet über stärkere Aktivitätserhöhungen der GPT bei eitrigen Meningitiden auf 5 - 10 U/l und geringere Erhöhungen auf 2 - 5 U/l bei serösen Formen, was in etwa mit den hiesigen Ergebnissen übereinstimmt. Über Korrelationen der GPT mit Zellzahl, Gesamteiweiß, oder den korrespondierenden Serumwerten werden in der Literatur kaum Angaben gemacht. Auch hier konnte keine Korrelation (r = - 0,082) gegenüber der Serum-GPT beobachtet werden. Bei der bakteriellen Meningitis war auch der Liquor-Serum-Quotient auf etwa das Doppelte der Normalgruppe, auf 0,16 erhöht.
Wiederum wurden, wie auch bei der GOT, in 2 von 3 letal endenden und in keinem günstig endenden Fall GPT-Werte von über 8 U/l gefunden, worin man eventuell eine Aussage über die Prognose sehen könnte. Auch Navarro (41) sieht in GPT-Werten von mehr als 7 U/l ein prognostisch ungünstiges Zeichen.
Zwischen den beiden Transaminasen GOT und GPT wurde sowohl bei den normalen, wie auch bei den pathologischen Liquorproben nur eine sehr geringe Korrelation gesehen (r = 0,25 bzw. r = 0,21). Die GOT korreliert mäßig mit dem Albumingehalt (r = 0,437) und der Zellzahl des Liquors (r = 0,476). Die GPT dagegen korreliert relativ gut mit dem Albumin

(r = 0,609), aber überhaupt nicht mit der Zellzahl (r = 0,012).

c) LDH:

Die Laktatdehydrogenase (MG = 118 000 bis 139 000) ist ein cytoplasmatisches Enzym und kann bei Zellschädigung die Zelle leicht verlassen. Im Liquor liegt die LDH in viel geringerer Konzentration vor als im Serum, da im Gehirn ausschließlich aerober Stoffwechsel besteht (64). Der LDH wurde bisher mit am meisten Interesse gewidmet, und deshalb wurde eine ganze Reihe von Angaben über die Normalwerte gemacht:

Barrero (2)	6,17 U/l ∓ 3,88 U/l obere Grenze 13,93 U/l
Biriula (5)	1,0 - 1,6 U/l (1,24 ∓0,13)
Braun, Ley, 1966	12,5 U/l
Bruns, 1956	16,2 U/l
Canella (8)	bis 20,1 U/l
Daschkewitsch (10)	0 - 31,8 U/l
Davies, Jones, 1969	17,5 U/l
Delank, 1963	11,1 U/l
Dittmann, 1968	16,2 U/l
Documenta Geigy (14)	obere Grenze 40 U/l
Feldmann (19)	$\bar{x}$ = 20 U/l (5 - 30)
Hallaq (24)	145 U/l ∓ 66,5 U/l
Eppley (18)	4 - 41 U/l; $\bar{x}$ = 14,5 U/l
Heitmann (26)	38,9 U/l
Klockars (30)	25,5 ∓ 8,2 U/l
Lang, Schuricht (32)	9 U/l

Minasian (37)	10 - 40 U/l
Navarro (41, 42)	7,19 U/l obere Grenze 13 U/l
Nelson (43)	3 - 17 U/l (10,6 $\mp$ 3,0)
Peña Yanez (45)	21,8 - 57,3 U/l $\bar{x}$ = 38,4 U/l
Pleuert/Heine (47)	18,4 $\mp$ 5,8 U/l (6,8 - 30,0)
Ros Die E. (48)	10 U/l
Sharpe, Wilcock (55)	obere Grenze 40 U/l
Schütz, Solcher (50)	66,6 - 95,0 U/l
Sitzmann (58)	0 - 40 U/l; $\bar{x}$ = 15 U/l
Stiffel (59)	14,7 U/l
Vara Thorbeck (64)	12,6 U/l $\mp$ 5,3 U/l
Verrey 1962/63	10,0 U/l

Diese Angaben sind einer großen Schwankungsbreite unterworfen, und überlappen sich zum Teil nicht einmal. Hier wurde ein Normalbereich von 19,2 U/l $\mp$ 6,7 U/l gefunden.
Bei den hiesigen Untersuchungen war die LDH bei den entzündlichen Erkrankungen des ZNS krass erhöht, und zwar bei der bakteriellen Meningitis um circa das 17-fache, bei der viralen um das 2,7-fache und bei der tuberkulösen um das 5,3-fache. Diese Veränderungen im Liquor waren unabhängig von den Serumwerten. Übereinstimmend wird von allen Autoren der stärkste LDH-Anstieg bei der bakteriellen Meningitis gefunden, geringere, aber sichtbare Erhöhungen bei der viralen (10, 12, 18, 19, 24, 26, 30, 37, 41, 43, 45, 49, 60), wobei die Serum-LDH im Normalbereich bleibt (45). Leśniak (33) konnte keine LDH-Zunahme bei der tu-

berkulösen Meningitis beobachten. LDH-Erhöhungen werden auch bei anderen Erkrankungen des ZNS beschrieben, z.B. bei Hydrocephalus, Hirnabszeß, Hirntumoren (13, 21, 33). Unwidersprochen ist auch die Aussage, daß die LDH-Aktivität relativ gut mit der Schwere des klinischen Bildes einhergeht (10, 19, 37, 45, 59). Feldmann (19) hält sogar die LDH für ein sensibleres Kriterium für die Verlaufskontrolle als den Zell- oder Proteingehalt des Liquors. Jedoch sollte ihr Verhalten nur zusammen mit den anderen Parametern wie Zellgehalt und Liquoreiweiß interpretiert werden. Die LDH-Veränderungen treten schneller auf als die der Transaminasen (33), dazu auch die Abb. 11. Das wäre unter der Annahme, daß die LDH aus zerstörtem Gewebe freigesetzt wird (33, 50, 65), durch ihre zytoplasmatische Lokalisation und lockere Bindung gegenüber der festeren Bindung und teilweise intramitochondrialen Lage der Transaminasen erklärbar (57). Unter der Behandlung normalisiert sich die LDH auch schneller als die Transaminasen (45), (siehe auch Abb. 8, 9, 10, 11). Die Veränderungen der LDH-Aktivität sind unabhängig vom Eiweißgehalt des Liquors (18, 26, 43), gehen jedoch etwas parallel mit dem Grad der Pleocytose und dem Gehalt an Granulocyten (8, 10, 37, 43); dies konnte von anderen Autoren nicht bestätigt werden (18, 30). Nach den hiesigen Untersuchungen korreliert die LDH mehr mit dem Albumin (r = 0,547) als mit der Zellzahl (r = 0,229). Aus den Isoenzymstudien konnte der Schluß gezogen werden, daß die LDH bei bakteriellen Meningitiden aus den Granulocyten, bei serösen Meningitiden aus den Lymphocyten oder dem Hirngewebe stammt (10, 12, 18, 19, 30, 43). Mit Sicherheit konnten jedoch noch keine Angaben über den Ursprungsort der LDH gemacht werden.

d) CPK:

Es werden folgende Normalwerte angegeben:

Barrero (2)	5,16 U/l ∓ 4,29 U/l obere Grenze 13,74 U/l
Bayer, Gabl (3)	0 - 1,5 U/l
De Cresce (11)	bis 2 U/l
Frick (20)	0 - 0,06 U/l
Hallaq (24)	3,5 U/l ∓ 3,0 U/l
Meberg, Hetland (38)	0 - 4 U/l
Navarro (42)	0 - 14 U/l; $\bar{x}$ = 5,8 U/l
Pleuert/Heine (47)	0 - 0,1 U/l
Schlag (50)	0,1 - 1,5 U/l
Sitzmann (58)	3,43 U/l ∓ 1,99 U/l
Wilson (66)	0 - 1 U/l (0,194 ∓ 0,029)

Bei den eigenen Untersuchungen konnte in den Kontrolliquores keine CPK-Aktivität gemessen werden. Über Aktivitätserhöhungen dieses Enzyms wird folgendes berichtet: Die CPK ist erhöht bei massiver Hirnverletzung (11) und Nekrose (50), Trauma (66), sowie bei Tumoren (24, 41, 42) und Epilepsie (24, 66) und bei Entzündungen des ZNS (42, 66). Die Blut-Hirn-Schranke ist nicht durchlässig für dieses Enzym (36). Es existiert weder eine Korrelation mit dem Liquoreiweißgehalt (20, 24, 41, 66) und dem Zellgehalt (42), noch mit den Serumwerten (20, 50). Bei den eigenen Untersuchungen war die CPK nur in einigen Proben von entzündlichen Liquores nachzuweisen, und es konnten keine Gesetzmäßigkeiten gefunden werden.

e) gamma-GT:

Das in der Zellmembran lokalisierte Enzym (57) wurde im Liquor bisher nur wenig untersucht. Der Normalbereich bei der hiesigen Kontrollgruppe lag mit 3,7 U/l ∓ 2,6 U/l höher als die von

Pleuert/Heine (47) mit 1,6 U/l - 2,1 U/l und

Sitzmann (58) mit 0,88 U/l ∓ 0,45 U/l

angegebenen Werte.

Die Schwankungsbreite dieses Enzyms ist nicht so groß wie die der vorhergenannten, und seine Aktivitätszunahme im Liquor hinkt der der LDH und auch der Transaminasen z.T. bis um einige Tage nach (Abb. 8, 9, 11).

f) AP:

Dieses ebenfalls in der Zellmenbran lokalisierte Enzym (MG = 100 000) wurde bisher im Liquor wenig beachtet. Die AP ist bei allen Arten von Meningitiden ungefähr um den Faktor 3 erhöht. Beachtenswert ist der verhältnismäßig konstande Liquor-Serum-Quotient von ungefähr 13 %. Jedoch konnte, wie auch bei Voisin (65) eine Abhängigkeit von Liquor- und Serumwerten nicht gefunden werden. Wie bei Leśniak (33) korrelierte auch bei den hiesigen Untersuchungen die AP etwas mit der Liquorzellzahl (r = 0,286). Die AP findet sich in hoher Konzentration in den polynukleären Zellen (1, 6), die Voisin (65) aufgrund von Isoenzymstudien als Quelle der AP im Liquor ansieht.

Sehr wichtig scheint die hohe Korrelation zwischen der gamma-GT und der AP vor allem im normalen (r = 0,797), aber auch im entzündlichen Liquor (r = 0,357). Auch auf den Abb. 8 und 11 ist ein paralleles Verhalten dieser beiden Enzyme zu sehen. Sowohl diese Tatsache, als auch die gemeinsame zelluläre Lokalisation sprechen für eine gemeinsame Herkunft dieser beiden Enzyme im Liquor.

g) SP:

Dieses lysosomale Enzym, das von Tóth (63) im Normalliquor in 1/10 der Serumkonzentration, von Brun (7) in ungefähr dem Serum entsprechender Konzentration von 5,04 - 10,36 U/l gefunden wird, soll bei der bakteriellen Meningitis stärker erhöht sein als bei der viralen (6). Eigene Beobachtungen liegen hierzu nicht vor.

h) PHI:

Folgende Normalwerte werden angegeben:

Hallaq (24)	2,7 U/l ∓ 3,3 U/l
Pleuert/Heine (47)	15 U/l (2,5 - 38)
Sidorowicz (56)	9,0 U/l ∓ 1,3 U/l
Sitzmann (58)	0,3 - 6,2 U/l
Strumién (60)	0 - 24,6 U/l ∓ 12,2 U/l.

Die Phosphohexoseisomerase ist bei bakteriellen Meningitiden ausgesprochen stark, bei serösen und tuberkulösen immerhin sehr deutlich erhöht. Eine Abhängigkeit von den Serumwerten besteht, wie auch bei Eickhoff (15), nicht. Ebenso muß auch eine Korrelation mit dem Liquorproteingehalt abgelehnt werden (15), (siehe Tabelle 1). Die PHI verhält sich im Verlauf ähnlich wie die LDH (r = 0,599), zeigt jedoch meist noch deutlichere Spitzen (Abb. 8, 9, 10). Eine Abhängigkeit von den Leukozytenzahlen (r = 0,060) und vom Liquoralbumin (r = 0,010) besteht nicht. Für den einzelnen Fall kann dabei eine gewisse Parallelität gesehen werden, Tab. 1. Betrachtet man jedoch ein größeres Kollektiv oder auch verschiedene Krankheitsgruppen (Tab. 2), so ist eine Korrelation von PHI mit den anderen Parametern abzulehnen (15,60).

Tab. 1:
Pat. H. U., 17 J., Meningokokken-Meningitis

	PHI (U/l)	Leukozyten	Liquorprotein (mg/dl)
26.7.	2 320	35 840/3	540
27.7.	8 250	159 000/3	185
30.7.	73	236/3	66

Tab. 2:

	PHI (U/l)	Leukozyten	Protein (mg/dl)
Glioblastom	20	5/3	122
Medulloblastom	25	14/3	19
bakt. Meningitis	34	6 400/3	83
Sarkom, intraspin. Metastasen	45	68/3	370
Tumor d. hint. Schädelgrube	55	3/3	33
Grippe-Encephalitis	55	70/3	107
nach 41 Tagen	18	104/3	122
Chron. Meningitis	73	9/3	140
Hirnabszeß	86	3 600/3	164
BWS-Tumor	3 180	677/3	258
Astrozytom	4 250	2 048/3	190

2. Vergleich zwischen den Enzymen und Herkunft der Enzyme:

Um die Ergebnisse der Enzymmessungen im Liquor stichhaltig interpretieren und ihren diagnostischen Wert beurteilen zu können, ist es notwendig, sich zu überlegen, welche Mechanismen überhaupt zu Enzymaktivitätssteigerungen im Liquor beitragen. Es erhebt sich hierbei die viel diskutierte Schlüsselfrage nach der Herkunft der Enzyme im Liquor. Dieses Problem läßt sich unterteilen in

A) Woher kommen die Enzyme physiologischerweise?
B) Woher kommen die Enzyme im entzündlich veränderten Liquor?

Zu A)
Auch im normalen Liquor sind einige Enzyme in wenn auch geringer, doch nicht zu vernachlässigender Konzentration nachzuweisen (siehe Seite 8), ohne daß sie dort eine Aufgabe zu erfüllen hätten.
Ein Gleichgewicht des Enzymgehaltes von Liquor und Serum ist unwahrscheinlich, da

1. die Blut-Hirn-Schranke im gesunden Zustand für großmolekulare Proteine und damit für Enzyme nicht durchlässig ist,
2. ein anderes Mengenverhältnis der Enzyme untereinander, d.h. ein anderes Enzymmuster im Liquor besteht als im Serum. Während z.B. die GPT im Serum in etwas höherer Konzentration als die GOT vorliegt, beträgt im Liquor die GPT nur etwa 25 % der GOT-Konzentration.
3. für die einzelnen Enzyme recht unterschiedliche Serum-Liquor-Quotienten bestehen, die keine Abhängigkeit von der Größe der Moleküle zeigen, was bei partieller Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke zu fordern wäre. Dazu Tab. 3.

Tab. 3:

	Molekular-gewicht	Quotient Serum/Liquor
Albumin	69 000	230
GOT	80 000	2,3
AP	100 000	33
GPT	115 000	11
LDH	130 000	12

Alle genannten Enzyme sind größer als das Albumin. Für das Albumin wurde ein normaler Serum-Liquor-Quotient von circa 230 gefunden. Für größere Moleküle müßte die Blut-Liquor-Schranke noch weniger durchlässig sein, und deshalb der Quotient noch größer erwartet werden. Das stimmt jedoch nicht mit den Ergebnissen überein.

Somit ist für die Liquorenzyme an einen Ursprung auf der cerebralen Seite der Blut-Hirn-Schranke zu denken: Im normalen Blutserum finden sich auch diese Zellenzyme, die aufgrund erhöhter Durchlässigkeit der Zellgrenzflächen bei vielen Störungen der Zellfunktion oder auch bei gesteigerter Stoffwechselaktivität und einem erhöhten Stoffumsatz bei intakten Zellen ins Blutplasma freigesetzt werden. Nekrotische Zellen tragen dabei, wenn überhaupt, nur sehr wenig zu den Enzymen im Serum bei (57). Ein ähnliches Geschehen kommt auch für das ZNS mit dem Liquor in Frage. Dafür spricht auch, daß das Enzymmuster des Liquors eher dem des Gehirns entspricht als dem der Leber und den anderen für das Enzymmuster des Blutserums maßgeblichen Organe. Dazu Tabelle 4. Somit kann vermutet werden,

daß die im normalen Liquor vorhandenen Enzyme dem physiologischen Stoffumsatz des Hirnparenchyms entstammen.

Tab. 4:
Enzymmuster menschlicher Gewebe (Schmidt E. u. F.W.) (53)
a) bezogen auf 1 g Frischgewicht
b) bezogen auf 1 mg Extraktprotein
Angaben in Bücher-Einheiten (1 BE = 18,2 U/l)

		LDH	GOT	GPT
Leber	a)	7980	3260	1910
	b)	82,3	33,6	19,7
Großhirnrinde	a)	2984	1109	7
	b)	182,0	67,6	0,4
Großhirnmark	a)	2193	508	nicht
	b)	181,2	42,0	meßbar
Kleinhirn-	a)	3535	1180	4
hemisphäre	b)	213,0	71,1	0,2

Zu B)
Woher kommen die Enzyme im entzündlich veränderten Liquor?
Dabei stellt sich wiederum eine grundsätzliche Frage:
B.a) Kann für alle Enzyme ein gemeinsamer Mechanismus für die Aktivitätserhöhung im Liquor angenommen werden? oder
B.b) Muß jedes Enzym in dieser Hinsicht getrennt behandelt werden?

Bei der Besprechung dieser Frage wurden nur Ergebnisse von Untersuchungen bakterieller Meningitiden verwendet. Zunächst soll versucht werden, das Problem unter dem Gesichtspunkt der Frage B.a anzugehen. Drei Möglichkeiten für die Enzymerhöhungen im Liquor werden immer wieder genannt:

1. Die Enzyme treten über die gestörte Blut-Liquor-Schranke in den Liquor über.
2. Die Enzyme stammen aus den Leukozyten, die in großer Menge im entzündlichen Liquor vorhanden sind.
3. Die Enzyme werden aus dem geschädigten oder zerstörten Gewebe freigesetzt.

Zu 1) Unter der Annahme, daß die Blut-Hirn-Schranke im entzündlichen Zustand vermehrt durchlässig ist, muß folgendes gefordert werden:

a) Der Faktor der Erhöhung der Enzymaktivitäten im Liquor gegenüber den Normalwerten müßte sich umgekehrt proportional zu der Größe und damit auch dem Molekulargewicht der Enzyme verhalten. DazuTab. 5.

Tab. 5:

	Molekulargewicht	Faktor der Zunahme
Albumin	69 000	4,5
GOT	90 000	2,1
AP	100 000	3,6
GPT	115 000	2,3
LDH	130 000	17
PHI	145 000	80

Diese Forderung kann durch die eigenen Untersuchungen nicht erfüllt werden.

b) Die übertretenden Enzyme müßten alle etwa gleichzeitig im Liquor in erhöhter Konzentration erscheinen. Eventuell könnten mit der Zunahme der Schrankenstörung die größeren Enzyme etwas später in den Liquorraum übertreten. Jedoch sind die großen Enzyme LDH und PHI, wie auch aus Abb. 8 bis 11 zu ersehen, eher früher im Liquor nachzuweisen als die Transaminasen und die AP. Damit muß auch diese Forderung abgelehnt werden.

c) Die Liquorenzymveränderungen müßten sich in Richtung zum Ausgleich und Anpassung an die Serumspiegel bewegen. Ein bei entzündeten Meningen gegenüber gesunden abnehmender Serum-Liquor-Quotient konnte jedoch nur für die gamma-GT, AP und GPT gefunden werden.

	Quotient Serum/Liquor	
	normal	bakt. Meningitis
gamma-GT	7,7	3,3
AP	33	7,7
GPT	11,1	6,3

Bei den anderen Enzymen GOT, LDH und PHI war die Enzymaktivität im Liquor sogar ein einem beträchtlichen Prozentsatz der Fälle (26 % bei GOT, 31 % bei LDH, 59 % bei PHI) höher als die korrespondierende Serumaktivität. Das spricht grundsätzlich nicht gegen einen Übertritt von Enzymen über die Blut-Hirn-Schranke, erfordert aber zumindest für die GOT, LDH und PHI einen zusätzlichen Ursprungsort auf der cerebralen Seite der Blut-Liquor-Schranke.

Insgesamt betrachtet, kann die erhöhte Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke nicht als einzige Quelle der erhöhten Enzymspiegel im Liquor bei der bakteriellen Meningitis angesehen werden.

Zu 2) Es besteht die Vermutung, daß die Enzyme aus den im entzündlichen Liquor in großer Zahl vorhandenen Leukozyten stammen. Dabei muß aber gefordert werden, daß a) eine weitgehende Korrelation zwischen der Leukozytenzahl und der Enzymaktivität im Liquor besteht. Diese Korrelation wurde untersucht (S. 19) und ist für die gamma-GT und GOT vertretbar, während sie für die LDH und AP gering und für die GPT und PHI ganz abzulehnen ist; sie ist für die Erklärung dieses Zusammenhangs nicht hinreichend.
und daß b) ein Leukozytenanstieg Voraussetzung für Enzymaktivitätssteigerungen ist. D.h. ein Anstieg von Enzymen müßte immer von einem Leukozytenanstieg begleitet sein, oder einem solchen kurzfristig folgen. Bei den untersuchten Patienten kamen jedoch auch erhebliche Enzymerhöhungen ohne gleichzeitigen oder kurz vorangehenden Leukozytengipfel vor. (Abb. 9, 11).

Aus diesen Gründen ist auch dieser Mechanismus allein nicht für die Erklärung der Enzymerhöhungen im Liquor bei bakteriellen Meningitiden ausreichend.

Zu 3) Es wurde auch die Ansicht geäußert, daß die Enzyme im Liquor aus zerstörtem oder geschädigtem Gewebe freigesetzt werden. Für die Freisetzung von Enzymen aus der Zelle ist, wie auch aus der Leberenzymologie bekannt, nicht unbedingt eine Nekrose Voraussetzung. Auch bei Zellschäden verschiedenen Schweregrades können Proteine aus der Zelle austreten. Dabei muß eine bestimmte Reihenfolge der Enzymaktivitätserhöhungen entsprechend der Lokalisation und der Stabilität der Bindung der Enzyme innerhalb der Zelle gefordert werden. Die Zellmembranenzyme gamma-GT und AP müßten bei Zerstörung der Zellwand als erste freiwerden. Deren Anstieg würde gefolgt von den zytoplasmatischen

Enzymen LDH, PHI und GPT und schließlich der teilweise intramitochondrialen GOT. Solche Zusammenhänge sind mit den Enzymverlaufskurven Abb. 8 bis 11 vereinbar, können damit aber weder bewiesen noch widerlegt werden. Denn die Abstände zwischen den einzelnen Liquorentnahmen sind teils so groß, daß geringe zeitliche Unterschiede der Enzymentwicklung bei den einzelnen Enzymen nicht sicher erfaßt werden können. Allenfalls kann die GOT kurz nach der LDH und PHI erkannt werden.

Dazu sollen einige Anmerkungen zur Halbwertszeit der Enzyme im Liquor gemacht werden. Die Halbwertszeiten der Serumenzyme sind aus Tab. 6 zu entnahmen:

Tab. 6: Halbwertszeiten der Serumenzyme.

GOT	12 - 22 Stunden
GPT	1 - 3 Tage
gamma-GT	3 - 4 Tage
AP	3 - 7 Tage
LDH 1	3 - 7 Tage
LDH 5	8 - 12 Stunden

In einigen Fällen, in denen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen Liquor untersucht werden konnte, fand man einen AP-Abfall von 29 U/l auf 15 U/l, also um 48 % (Abb. 8), oder von 80 U/l auf 7 U/l nach zwei Tagen (Abb. 11) und einen gamma-GT-Abfall von 15,6 auf 2,1 U/l innerhalb von zwei Tagen (Abb. 11), bzw. einen LDH-Abfall innerhalb eines Tages von 148 U/l auf 39 U/l (entsprechend einer Abnahme um 74 %) oder von 301 U/l auf 54 U/l (82 %) (Abb. 11).
Diese Angaben lassen vielleicht auf eine geringere Stabilität der Enzyme im Liquor als im Serum schließen.

Von welchen Zellen diese Enzyme aufgenommen und abgebaut werden, oder ob sie die Blut-Hirn-Schranke in umgekehrter Richtung, vom Liquor zum Blut überqueren, bleibt unklar. Die rasche Abnahme der Aktivität der LDH läßt sich eventuell auf den größeren Gehalt an Isoenzym 5, das aufgrund von Isoenzymstudien bei bakteriellen Meningitiden in großer Menge vorliegt, und das eine geringere Halbwertszeit als LDH-Isoenzym 1 auch im Serum hat (Tab. 6), zurückführen.

Es kann daran gedacht werden, ähnlich dem De Ritis-Quotienten bei Lebererkrankungen im Serum, einen solchen auch im Liquor zu bilden. Es wurde zwar hier nicht berechnet, doch kann auf den Abb. 8 bis 11 ein etwa mit der Schwere des klinischen Bildes korrespondierender Abstand zwischen der GOT und GPT erkannt werden. In akuten Phasen weichen die Kurven dieser beiden Enzyme weiter auseinander (Abb. 8, 10), ebenso in der Endphase von letal endenden Verläufen (Abb. 9, 11). Bei einem gut endenden Fall nähern sich die beiden Enzyme zunehmend einander an. (Abb. 10).

Insgesamt betrachtet muß festgestellt werden, daß die Frage nach der Herkunft der erhöhten Enzymaktivitäten im Liquor nicht eindeutig für alle Enzyme gemeinsam beantwortet werden kann. Für am wahrscheinlichsten gilt wohl die dritte Möglichkeit, wobei die beiden erstgenannten Mechanismen vielleicht auch einen geringen Beitrag zur Enzymerhöhung leisten.

B.b) Grundsätzlich wird wohl ein und derselbe Prozeß den größten Anteil an den Enzymerhöhungen im Liquor bewirken. Doch spielen sicherlich für das eine oder andere Enzym noch andere Einflüsse eine Rolle, was

die Gesetzmäßigkeiten der Verlaufskurven überdecken könnte.
So ist bei der AP möglicherweise die Freisetzung aus den Leukozyten mit von Bedeutung, denn die Leukozyten, vor allem die polynukleären, sind reich an diesem Enzym. Die PHI dagegen scheint ausschließlich aus geschädigtem Gewebe zu stammen, wie die fehlende Korrelation mit Leukozytenzahl und Serumwerten schließen läßt. Für genauere Aussagen sind breiter angelegte Untersuchungen erforderlich.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG:

Bei Enzymuntersuchungen im Liquor konnten bei bakteriellen Meningitiden große bis sehr große, bei viralen und tuberkulösen Meningitiden keine oder geringe bis deutliche Aktivitätssteigerungen gefunden werden. Eine Korrelation mit den Serumwerten konnte bei keinem Enzym nachgewiesen werden, mit der Leukozytenzahl korrelierten jedoch die GOT und gamma-GT, mit dem Liquoralbumin die GPT, LDH und GOT. Eine Relation der Enzymaktivitäten zur Schwere des klinischen Bildes ist unbestreitbar. Das Problem der Herkunft der Enzyme konnte nicht eindeutig geklärt werden, wahrscheinlich spielt die Freisetzung der Enzyme aus geschädigtem Zellmaterial die größte Rolle.
Bei der Frage der diagnostischen Wertigkeit solcher Untersuchungen ist Euphorie nicht angebracht. Doch ist unter der Voraussetzung, daß einige entscheidende Ungereimtheiten noch geklärt werden können, auch eine diagnostische Anwendung der Liquorenzymmessungen denkbar.

IX. LITERATURVERZEICHNIS:

1.
A p p e l, Estera:
Preliminary data concerning the presence of alkaline phosphatase on the CSF cellular sediment.
Revue Roumaine Neurologie, 9 (4): 287-9, 1972

2.
B a r r e r o, F. M., N i e t o V a l e s, J.M., N a v a r r o, I.R.:
La actividad enzimática del líquido cefalorraquídeo en las vasculopatías encefálicas. Su interés diagnóstico y prognóstico.
Revista clinica española, 134 (5): 425-35, 1974

3.
B a y e r, P.M., F. G a b l, G. G r a n d i t s c h, K. W i d h a l m, H. Z y m a n, E. D e u t s c h:
Creatine Kinase Isoenzymes in Cerebrospinal Fluid in a Case of Brain Damage.
Clinical Chemistry, 22 (8): 1405-7, 1976

4.
B e r g m e y e r, H.U.:
Methoden enzymatischer Analyse.
Verlag Chemie
2. Auflage 1970 Band I, S.134-139

5.
B i r i u l a, E.M.:
(Diagnostic significance of glycolytic enzyme activity of aldolase and lactate dehydrogenase of the cerebrospinal fluid in meningitis.)
Pediatriia, 49 (9): 60-2, 1970

6.
B o n d a r e v, L.S. et al:
(Activity of the acid and alkaline phosphatases of the peripheral blood neutrophils in bacterial and viral infections.)
Laboratornoe Delo, 12: 722-4, 1973

7.
B r u n, A. und B. H u l t b e r g:
Regional study of acid hydrolases and lysosomal membrane properties in the normal human brain at various ages.
Mechanisms of Ageing and Development, 4 (3-4): 201-13, 1975

8.
C a n e l l a, G., C. M a r c h i, L. C a l d e r a:
(Determination of the lactate dehydrogenase activity in the CSF as an index of inflammatory disease of the central nervous system.)
Quaderni Sclavo di Diagnostica clinica e di laboratorio, Siena, 8: 855-62, 1972

9.
C h i r i l l o, R.:
(The cerebrospinal fluid: chemical values for diagnosis of meningitis.)
Annali Sclavo, 19 (4): 786-95, 1977

10.
D a s h k e v i c k, I.O.:
(Lactate dehydrogenase-isoenzymes in the cerebrospinal fluid and blood serum in acute neuroinfections in children.)
Pediatriia, 1, 37-8, 1974

11.
D e C r e s c e, R.:
Creatine Kinase Activity in Spinal Fluid.
Clinical Chemistry, 23 (4): 763-4, 1977

12.
D e l a n k, H.W.:
Das Eiweißbild des Liquor cerebrospinalis und seine klinische Bedeutung.
Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag Darmstadt, 1965

13.
D h a r k e r, S.R., R.S. D h a r k e r, B.D. C h a u r a s i a:
Lactate dehydrogenase and aspartate transaminase of the cerebrospinal fluid in patients with brain tumours, congenital hydrocephalus, and brain abscess.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 39, 1081-5, 1976

14.
D o c u m e n t a G e i g y.
Wissenschaftliche Tabellen, 1977

15.
E i c k h o f f, K.:
Bestimmung von Phosphohexoseisomerase im Liquor bei Tumoren des Zentralnervensystems.
Ärztl. Lab. 21: 459-562, 1975

16.
E n g e l h a r d t, P., H.J. A v e n a r i u s:
Der diagnostische Wert von Enzymbestimmungen im Liquor cerebrospinalis.
Med. Klin. 71 (17), 699-702, 1976

17.
E n g e l h a r d t, P.:
Liquorzelldifferenzierung.
Deutsches Ärzteblatt, 45, 2675-80, 1977

18.
E p p l e y, P.W., J.L. R u t h e r f o r d:
Bacterial meningitis in childhood: Lactic acid dehydrogenase in cerebrospinal fluid.
Journal of American Osteopathic Association.
75 (5), 500-6, 1976

19.
F e l d m a n n, W.E.:
Cerebrospinal Fluid Lactic Acid Dedydrogenase Activity.
Am. J. Dis Child, 129: 77-80, 1975

20.
F r i c k, E.:
Über die Kreatine-Kinase im Liquor cerebrospinalis.
Klinische Wochenschrift, 45 (19), 973-7, 1967

21.
G d a k o w i c z, B.:
(Lactate dehydrogenase in cerebrospinal fluid of patients with brain tumors.)
Polski Tygodnik Lekarski, 27, 1473-4, 1972

22.
G i l l a n d, O.:
Cerebrospinal fluid.
Progress in Neurology and Psychiatry, 24 (192): 272-91, 1969

23.
G i l l a n d, O.:
Cerebrospinal fluid.
Progress in Neurology and Psychiatry, 26, 329-61, 1971

24.
H a l l a q, I.Y.:
Assay of enzymes in cerebrospinal fluid and serum as related to neurological disorders.
Journal American Osteopathic Association, 69 (5), 464-71, 1970

25.
H a l l o c k, J.A., P. D e V o e, B. K o h n, R. H o l t, A.P. W i t h e i l e r:
Clinical Implications of Lactic Acid Dehydrogenase in Cerebrospinal Fluid. Value of elevated Levels in Diagnosing Bacterial Meningitis, Especially in Cases with Prior Treatment or with Blood-Contamined Spinal Fluid.
Clinical Pediatrics, 17 (4) 372-5, 1978

26.
H e i t m a n n, R., R. L ö s e r, A. S t a m m l e r:
Beiträge zur Fermentbestimmung im Liquor cerebrospinalis.
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, 186, 121-136, 1964

27.
K a s t e, M., H. S o m e r, A. K o n t t i n e n:
Brain-Tape Creatine Kinase Isoenzyme.
Arch Neurol, 34, 142-4, 1977

28.
K a u l, P., B.K. S h a h, M.B. D a v e:
Evaluation of CSF levels in cerebrovascular disease.
Journal of the Association of Physicians of India, 26 (6): 491-6, 1978

29.
K e r e k e s, M.:
(Study of the acid proteinase activity of human cerebrospinal fluid.)
Studii si Cercetari de Neurologie, 15 (2), 77-83, 1970

30.
K l o c k a r s, M., S. R e i t a m o, T. W e b e r, Y. K e r t t u l a:
Cerebrospinal fluid lysozyme in bacterial and viral meningitis.
Acta med. Scand. 203: 71-74, 1978

31.
K u c h a r s k a - D e m c z u k, K.:
Obraz cytologiczny płynu mózgowo-rdzeniowego w niektórych wirusowych zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.
Neuropath. Pol., 1, 122-135, 1975

32.
L a n g, G., G. S c h u r i c h t, F. R e i c h e l:
Die Liquoruntersuchung unter besonderer Berücksichtigung der Liquorenzyme beim Schädel-Hirn-Trauma.
Z. Ärztl. Fortbildung, 70, (13-14), 678-9

33.
L e ś n i a k, M., J. H a n k i e w i c z:
(Diagnostic value of enzyme examination in cerebrospinal fluid)
Neurologia, Neurochirurgia i Psychiatria Polska, 7, 73-8, 1973

34.
L i p p e r t, H.:
SI-Einheiten in der Medizin.
Urban und Schwarzenbeck, München-Wien-Baltimore, 1976

35.
L ö w e n t h a l, A.:
Enzymes du Liquode céphalo-rachidien.
aus Schmidt R.M.: Der Liquor cerebrospinalis.
Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1968

36.
M a r t i n, W.A., R. G a r e y, R. H e a t h:
Cerebrospinal fluid creatine kinase in acutely psychotic patients.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 35, 726-9, 1972

37.
M i n a s i a n, Z.H.M., I.A. I u r k o v, S.L. B u s h u e v a:
(Lactate dehydrogenase and its isoenzyme activity on the cerebrospinal fluid in the meningeal syndrome in children with respiratory infection.)
Pediatriia, 47 (1): 84-6, 1968

38.
M e b e r g, A., Ö. H e t l a n d, F. S o m m e r, P. V a a g e n e s:
Creatine kinase in cerebrospinal fluid in newborn infants.
Clinica Chimica Acta, 85, 95-97, 1978

39.
M i s z t a l, S., D. J a h u r a - S z o e j a n - k o w s k a:
(Enzyme patterns in the cerebrospinal fluid in diseases of the extrapyramidal system.)
Polski Tygodnik Lekarski, 26 (30): 1157-9, 1971

40.
N a v a r r o, I.R., et al.:
Actividad de la CPK licuoral en enfermos neurológicos y alguno psíquico.
Revista Española otoneurooftalmologica y neurochirurgica, 28 (165), 179-84, 1969-70

41.
N a v a r r o, I.R., N i e t o V a l e s, C a s t r o d e l P o z o:
Les enzymes du liquide céphalo-rachidien.
Intérêt pratique des connaissances actuelles.
Cahiers de Medicine, 14 (54), 1141-7, 1973

42.
N a v a r r o, I.R., J.M. N i e t o V a l e s, S. C a s t o d e l P o z o, O.O. M a n c h a d o:
Gli enzimi del liquido cefalo-rachidiano.
Interesse pratico delle attuali conoszenze.
Aggiornamenti europei di clinica e terapia, Minerva Medica, 4822-9, 1973

43.
N e l s o n, P.V., W.F. C a r e y, A.C. P o l l a r d:
Diagnostic significance and source of lactate dehydrogenase and its isoenzymes in cerebrospinal fluid of children with a variety of neurological disorders.
Journal of clinical Pathology, 28, 828-33, 1975

44.
Normalwerte, Haltbarkeit der Proben.
Boehringer Mannheim GmbH, April 1978

45.
P e ñ a Y a n e z, A., M. T o r i l I l l e s c a s, J. R i c o I r l e s, J. J o r d a n o P é r e z:
(Lactodehydrogenase and its thermostable fraction in organic fluids. Findings on cerebrospinal fluid and aquious humor.)
Revista clinica Espaňia, 118 (1): 43-54, 1970

46.
P f l u g h a u p t, K.W.:
Cerebrogenic Enzymes.
Advances in Clinical Enzymology, 136-142, 1979

47.
P l e u e r t / H e i n e:
Normalwerte.
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1973

48.
R o s D i e E., O.I. M o r a l e s V a l e n t i n, J.R. S u a r e z P a ñ e d a, R. V a r a T h o r b e c k
(Changes of the activity of various enzymes of the cerebrospinal fluid in cranio-encephalic traumatisms.)
Revista clinica española 147 (4): 377-83, 1977

49.
S a y k, J.:
Die klinische Bedeutung der Liquordiagnostik.
Deutsches Ärzteblatt, 20, 1476-81, 1974

50.
S c h l a g, G.:
Schädel-Hirn-Trauma - enzymatische und biochemische Liquoruntersuchungen.
Mschr. Unfallheilkunde, 73, 1-12, 1970

51.
S c h m i d t, R.M.:
Der Liquor cerebrospinalis.
Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1968

52.
Schmidt, R.M.:
Neuere Untersuchungsmethoden in der Liquordiagnostik.
Das deutsche Gesundheitswesen 24 (7), 289-96, 1969

53.
S c h m i d t, E. und F.W.:
Enzymmuster menschlicher Gewebe.
Klinische Wochenschrift, 38, (19)m 957-62, 1960

54.
S c h m i d t, E. und F.W.:
Enzymologie.
aus Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie.

55.
S h a r p e, D.M., A.R. W i l c o c k, D.M. G o l d-
b e r g:
Automated Kinetic Spectrophotometric Assays of Enzyme Activities of Human Cerebrospinal Fluid: Methods and Reference Values.
Clinical Chemistry, 19 (2), 240-7, 1973

56.
S i d o r o w i c z, S.:
(Activity of some enzymes of the cerebrospinal fluid on alcoholism and alcoholic psychoses.)
Psychiatria Polska, 7 (4) 371-6, 1973

57.
S i e g e n t h a l e r,W.:
Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1976

58.
S i t z m a n n, F.C.:
Normalwerte
Haus Marseille Verlag, München 1976

59.
S t i f f e l, M., J. D i t t m a n n, K. F a u l -
h a u e r, F. L o e w:
Liquorenzyme (HK, TIM, GAPDH, PGK, Enolase, PK, LDH, GPT, ChE) in normalen Proben, bei Hirntumoren und anderen neurologischen Erkrankungen.
Wien Z. Nervenheilkunde, 31, 325-33, 1973

60.
S t r u m i e ł, M.:
(Cerebrospinal fluid activity of phosphohexose-isomerase.)
Neurologia Neurochirurgia i Psychiatria Polska, 7, 501-7, 1973

61.
S z i l á g y i, A.K.:
Untersuchungen über die Arginase-Aktivität der Cerebrospinalflüssigkeit.
Journal of the neurological Sciences, 18, 143-154, 1973

62.
T o m a s z e w s k i, J., M. T o m a s z e w s k a:
(Enzymatic pattern of serum and cerebrospinal fluid in children treated with pernazine.)
Wiadomosci Lekarskie, 31 (8): 511-6, 1978

63.
T ó t h, S., I. U j v á r o s i, B. U n g á r:
Lysosomal enzymes in neurological and psychiatric conditions.
Acta Med. Acad. Scientiarum Hungariae, 30 (3):153-8, 1973

64.
V a r a T h o r b e c k, R., E. R o s D i e, L.M. H e r r e r o M a t e o:
(Normal parameters of the acid-base equilibrium in human cerebrospinal fluid. Simultaneous enzymatic activity.)
Revista clinica española, Madrid, 146 (1-2), 7-12, 1977

65.
V o i s i n, C., F. W a t t e l, Ph. S c h e r p e r e e l, B. G o s s e l i n, C. C h o p i n, P.M. V a l l e t, C. D u p a s, P.H. C o r b i s i e r:
Variations biochimiques et enzymatiques du L.C.R. au cours de comas d'étiologies diverses.
Lille Médical, 17 (5), 707-12, 1972

66.
W i l s o n, J.W., S.K. W i l t r o u t:
Cerebrospinal fluid creatine phosphokinase in the normal dog.
Am. J. Vet. Res., 37, 1099-1100, 1976

67.
W o l i n t z, A.H., L.D. J a c o b s:
Serum and cerebrospinal fluid enzymes in cerebrovascular disease.
Arch. Neurol., 20, 54-61, 1969

Herrn Dr. K.W. P f l u g h a u p t danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die wertvollen Ratschläge bei dessen Durchführung.

Den Damen des Labors der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg, insbesondere Frau P r e i s , danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung meiner praktischen Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 10.12.1955 wurde ich als erste Tochter des Studenten der Medizin Klaus R h e i n d o r f und dessen Ehefrau Gertrud, geb. Korbacher, in Würzburg geboren.

Im November 1963 ließ sich mein Vater als Facharzt für Radiologie in Kitzingen nieder. Hier besuchte ich von 1962 bis 1966 die Volksschule, danach das Armin-Knab-Gymnasium Kitzingen, wo ich 1975 das Abitur ablegte.

Das Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1975/76 an der Universität Würzburg. Dort legte ich im August 1977 die Ärztliche Vorprüfung und im Oktober 1981 die Ärztliche Prüfung ab.

Gerlinde Rheindorf.

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80